

Title	くすりを組み立てる分子 “ 触媒 ” の研究
Author(s)	竹本, 佳司; 南條, 毅; 道上, 健一
Citation	京都大学アカデミックデイ2017 : 研究者と立ち話 (ポスター/展示) (2017)
Issue Date	2017-09-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/227841">http://hdl.handle.net/2433/227841</a>
Right	
Type	Presentation
Textversion	author

## 研究課題

# くすりを組み立てる分子“触媒”の研究 —モノづくりの原点は触媒にあり！ 触媒について学ぼう—

## (1) 研究分野は何ですか？

◎ 化学（有機化学、合成化学、分子設計学、医薬品化学）

## (2) 研究背景は？

- ◎ くすりの構造は、ますます**大型化**と**複雑化**の傾向にある。
- ◎ くすりの開発には**時間とお金**がかかるので、**くすりの値段は高い**。
- ◎ くすりの製造では、**毒性**や**残留**の可能性がある**試薬**や**触媒は使用できない**。

## (3) 研究目的は？

- ◎ くすりを**安全、安価、クリーン**に**大量合成**できる化学合成法を探索する。
- ◎ その主役が**合成触媒**であり、新触媒の開発により問題解決を目指しています。

## (4) 研究紹介 (Q & A)

### ◎ くすりの歴史

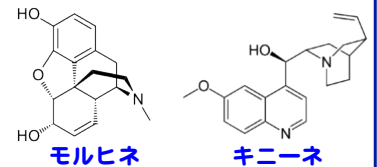
紀元前～1800年 自然界の動植物に含まれる有効成分を混合物として使用

1800年代 混合物から有効成分のみを単離し、精製して使用

ケシの実 (**モルヒネ**：鎮痛、麻酔)

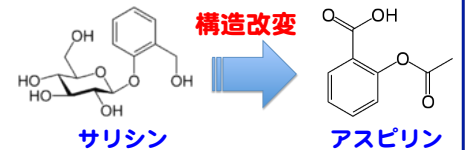
キナノキの樹皮 (**キニーネ**：マラリアの特効薬)

カワヤナギの葉 (**サリシン**：解熱鎮痛・リュウマチ)



1899年 有効成分の化学構造を改変

世界初、人工医薬品 (**アスピリン**) 誕生 (by バイエル社)

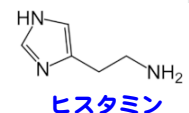


1928年 微生物が産生する医薬品

青カビから抗生物質 (**ペニシリン**) を発見 (by フレミング、フローリー等)

1960年 病気の原因を標的にしたくすり (ドラッグデザイン)

H<sub>2</sub>型抗ヒスタミン薬 (**シメチジン**) を開発 (by ブラック)



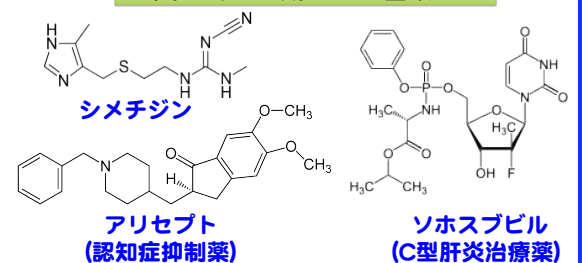
1979年 放線菌から抗寄生虫物質の発見 (**アベルメクチン、イベルメクチン**)

大村智先生 ノーベル生理学・医学賞を受賞 (2015年)

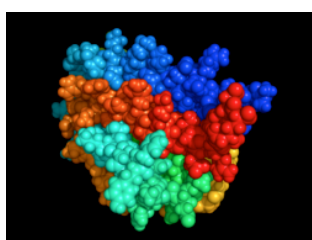
### 自然界から発見された医薬品



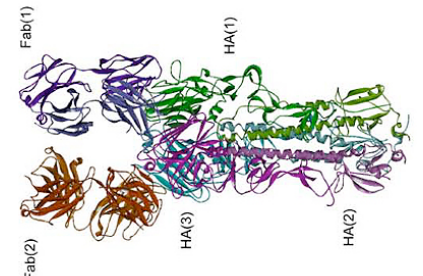
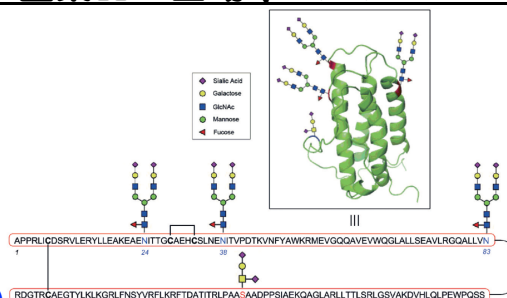
### 人工的に合成された医薬品



1980年以降 バイオ医薬品の登場 (ヒトインスリン、抗体、核酸：分子量数万程度)



エリスロポエチン (貧血治療薬)  
分子量が約34000, 165個のアミノ酸から構成されるペプチド医薬

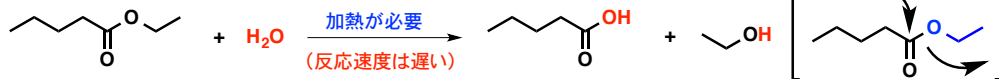


オプジーボ (悪性黒色腫、肺癌) 抗体医薬

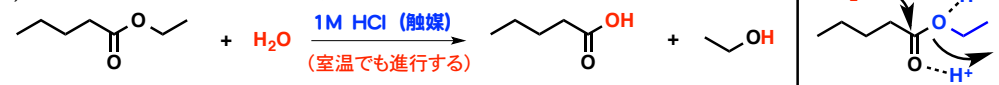
## (5) 触媒はどのような役割をするのか？

- ◎ 自分自身は変化しない。
- ◎ 少量で威力を発揮する。
- ◎ 反応の遷移状態(\*)を安定化する

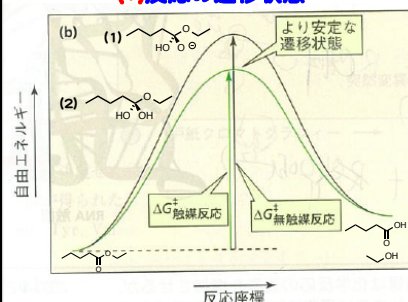
(1) 無触媒条件下でのエステル加水分解反応



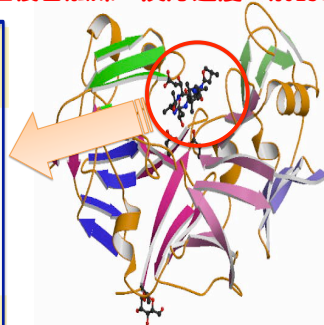
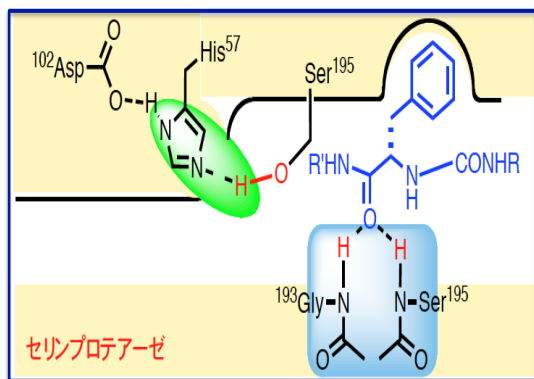
(2) 酸触媒条件下でのエステル加水分解反応



(\*)反応の遷移状態



(3) 酵素によるアミド加水分解反応 (酸・塩基複合触媒：反応速度は劇的に早くなる)



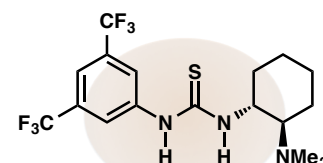
天然酵素 (ペプチド加水分解酵素)

人工酵素触媒

低分子化  
多機能化  
経済的  
実用化を実現

STREM

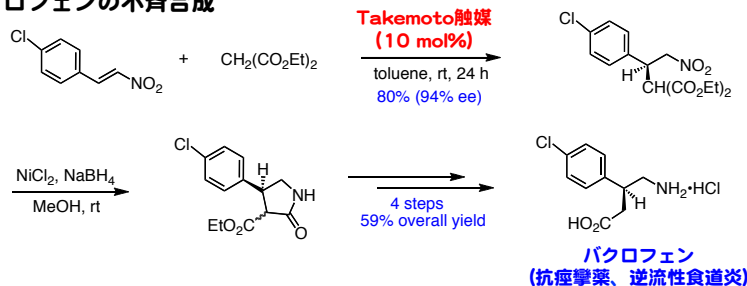
TUC Ligands for Michael additions and hydrazination



“TAKEMOTO Catalyst”  
Patents PCT Application No. (publication WO2005000803)

## (6) 独自の触媒を用いた医薬品合成への応用

バクロフェンの不斉合成



社会へ還元

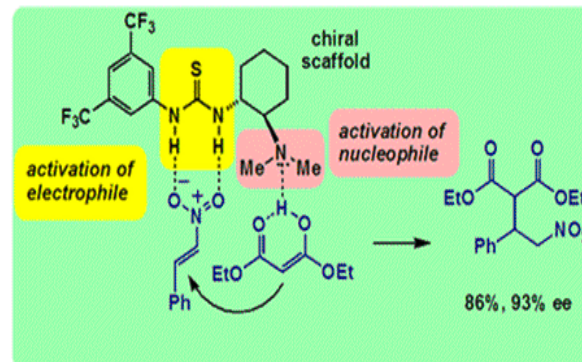
企業との共同研究に発展

製薬企業の開発候補品の不斉合成法として利用された (数百kgスケール)

現在、医薬品製造の実用化に向け検討中 (数トンスケール)

## —本研究の特色—

- ◎ 触媒機能は酵素と類似
- ◎ 穏和な反応条件 (中性, 室温, 常圧)
- ◎ 既に触媒の特許を取得済み
- ◎ 工業化への応用が進行中



## (7) 現在進行中の研究目標

“大分子”と“中分子” (医薬品) の実用的合成を目的とし、

ペプチド結合とグリコシル結合を超効率的に合成する

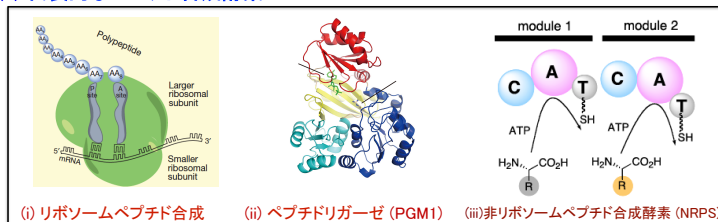
世界初の“革新的触媒(人工酵素触媒)”を創製する。

具体的に取り組んでいる研究課題

- (1) 触媒的ペプチド形成反応の実現
- (2) 触媒的グリコシル化反応の確立
- (3) 触媒的N結合型糖ペプチド形成反応の開拓
- (4) 新たなペプチドライゲーション法の実用化

## (8) 新規触媒の創製を目指した研究計画

(1) 代表的なペプチド合成酵素



(2) グリコシダーゼが関与するグリコシル化反応

